Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

FISTELBILDUNG UND REZIDIV BEI DER PRAE- UND POSTOPERATIVEN BESTRAHLUNG DES CORPUS-CARCINOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rainer J. Retzlaff
aus Delmenhorst

1977

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

FISTELBILDUNG UND REZIDIV BEI DER PRAE- UND POSTOPERATIVEN BESTRAHLUNG DES CORPUS-CARCINOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rainer J. Retzlaff
aus Delmenhorst

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. R. Lempp

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Hole
(Professor Dr. V. Probst)

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Herzer

INHALT

A Einleitung und Problemstellung 3

B Grunddaten 4

1. Stadienverteilung und Operationsfrequenz 4
2. Altersverteilung und Durchschnittsalter 5
3. 5-Jahres- Überlebensrate 6
4. Fistelarten, bezogen auf die Stadien 7
5. Zusammenfassung 9

C Ergebnisse der verschiedenen Therapiearten 1o

1. Fistelbildung, bezogen auf die verschiedenen Therapiearten 1o
2. Einfluß der zusätzlichen percutanen Bestrahlung auf Fistelbildung 12
3. Rezidive und Todesursachen in den Stadien I und II 14
4. Rezidive und Todesursachen in den Stadien III und IV 18
5. Erfolg der ausschließlichen Bestrahlung 21
6. Zusammenfassung 21

D Begünstigende Faktoren der Fistelbildung 23

1. Strahlendosis 23
2. Liegedauer des Co^{6o} 24
3. Individuelle Eigenschaften der Patientinnen 25
4. Individuelle Faktoren und Lokalisation der Fisteln 28
5. Zeitliches Auftreten der Fisteln 29
6. Zusammenfassung 3o

E Diskussion der Ergebnisse und Konsequenzen 31

1. Stadienverteilung 31
2. Operationsfrequenz 31

3. Durchschnittsalter und Altersverteilung 32
4. 5-Jahresheilung 33
5. Prae- und postoperative Bestrahlung 34
6. Ausschließliche Strahlentherapie 35
7. Fistelbildung, Häufigkeit und Ursachen 36

F Zusammenfassung 39

G Literatur 4o

A. Einleitung

Unsere Untersuchung geht von dem Leitgedanken aus, Ursachen für die Bildung therapiebedingter Fisteln zu klären.

Dabei sollte das bei jeder Behandlungsmethode eingegangene Risiko einer Fistelbildung in Bezug gesetzt werden zu dem erstrebten Therapieerfolg bzw. zu dem Risiko eines Rezidivs.

Der Therapeut läßt sich bei der Strahlendosierung und Applikationsform gewöhnlich vom Prinzip des 'nihil nocere' leiten. Das Verhältnis der Dosierung zu Risiko und Erfolg ist dem Therapeuten sinnfällig. Die Angst vor Strahlenschäden und nachfolgenden Regressen erzeugt aber häufig Unsicherheit in der Strahlendosierung.

Obwohl die Anzahl der Rezidive immer höher ist als die Anzahl der therapiebedingten Fisteln, wird Fistelbildung im Einzelfall immer gravierender empfunden als ein Rezidiv. Für den Patienten ist die mögliche Fistelbildung aber, objektiv gesehen, das geringere Übel, weil sich hierbei bessere Therapiemöglichkeiten bieten als beim Rezidiv.

B. Grunddaten

Zur Klärung unserer Fragestellung bietet sich uns das folgende Material:

Insgesamt 977 Corpus-Carcinome wurden in einem Zeitraum von 13 Jahren behandelt.
Von 1960 - 1967 war in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen die Kardinaltherapie die primäre abdominale Radikaloperation des Genitale (Uterus und Adnexe) sowie postoperative intravaginale Radiumapplikation (Normdosis: 3000 - 3600 mgeh in 2 - 3 frakt. Einlagen im Pilz), kombiniert mit percutaner Röntgenstehfeldbestrahlung (ca. 2000 RHD). Inoperable Fälle wurden ausschließlich strahlenbehandelt.
1968-1972 wurde als Kardinaltherapie eine praeoperative intracavitäre Co^{60}-Einlage mit 4000 R in 1,5 cm Tiefe durchgeführt und ca. 14 Tage später die abdominale Radikaloperation angeschlossen, ohne weitere Therapie bei den Stadien I und II. In Sonderfällen wurde von diesem Schema abgewichen und das alte angewandt, bzw. eine dem Individualfall angepaßte Therapie durchgeführt. Inoperable Fälle wurden in diesem Zeitraum ebenfalls ausschließlich strahlenbehandelt, d.h. durch intracavitäre Co^{60}-Einlagen mit oder ohne nachfolgende Percutanbestrahlung.
In der Folge wird der Beobachtungszeitraum von 1960-1967 als A, der Zeitraum von 1968-1972 als B geführt.

1. Stadienverteilung und Operationsfrequenz

Die Stadieneinteilung erfolgte nach den Richtlinien der F I G O. Tab. 1 zeigt die Ergebnisse der Stadienverteilung an der UFK Tübingen.
Beim Vergleich der Stadienanteile beider Gesamtkollektive A und B ist für B eine Verschiebung von 8,6% zum Stadium I festzustellen. Diese geht einher mit einer Verkleinerung der Fallzahlen in den Stadien II und III, während der Anteil

des Stadiums IV konstant bleibt.
Insgesamt hat sich somit die Stadienverteilung seit 1960 zu günstigeren Stadien verschoben.

Tab. 1: Stadienverteilung und Operationsfrequenz beim Corpus-Carcinom an der UFK Tübingen

	Zahl	I	II	III	IV	Op.-frequenz i.d. Stad. I+II
A 1960-1967	602	393 65,3%	92 15,3%	89 14,8%	28 4,6%	403 83,1%
B 1968-1972	375	277 73,9%	43 11,5%	36 9,6%	19 5,0%	251 78,4%
ΔB-A (%)		+8,6%	-3,8%	-5,2%	+0,4%	
Gesamt 1960-72	977	670 68,6%	135 13,8%	125 12,8%	47 4,8%	654 81,2%

Die Operationsfrequenz in den Stadien I und II beträgt im Untersuchungszeitraum A 83,1%, im Zeitraum B wird mit 78,4% eine Abnahme festgestellt. Die Operationsfrequenz im Gesamtzeitraum von 13 Jahren beträgt 81,2%.

2. Durchschnittsalter und Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Corpus-Carcinom-Patientinnen beträgt im Kollektiv A 62,32 Jahre, im Kollektiv B 64.10 Jahre. Das Gesamtdurchschnittsalter aller 977 Fälle beträgt 63,21 Jahre.
Der Häufigkeitsgipfel liegt für A mit 222 Fällen (36,9%) zwischen dem 50.-59. Lebensjahr, für B mit 132 Fällen (35,2%) zwischen dem 60.-69. Lebensjahr.
Bei dem Vergleich (ΔB-A) beider Gesamtkollektive ist bemerkenswert, daß bei B die Gruppe der 50-59jährigen Patientinnen um 3,3% abgenommen und die Gruppe der 70-87-jährigen um 4,0% zugenommen hat, während die übrigen Altersgruppen konstant geblieben ist.

Tab. 2: Altersverteilung der Patientinnen bei Erkennung des Corpus-Carcinoms an der UFK Tübingen

Altersgruppe	Gesamt A n=602	Gesamt B n=375	ΔB-A	I A	I B	II A	II B	III A	III B	IV A	IV B
40-49 Jahre	52 8,7%	31 3,8%	-0,4%	37	28	5	0	9	1	1	2
50-59 Jahre	222 36,9%	126 33,6%	-3,3%	159	92	28	19	27	10	8	5
60-69 Jahre	214 35,5%	132 35,2%	-0,3%	135	97	26	12	39	16	14	7
70-87 Jahre	114 18,9%	86 22,9%	+4,0%	62	60	33	12	14	9	5	5
Gesamt	602	375		393	277	92	43	89	36	28	19

Insgesamt liegt somit eine Verschiebung zum höheren Alter bei den Corpus-Carcinom-Patientinnen vor.

3. 5-Jahres-Überlebensrate

Zur Berechnung der 5-Jahres-Überlebensrate können nur die Jahrgänge 1960 - 1969 herangezogen werden, da diese einen 5-jährigen Beobachtungszeitraum ermöglichen. Aus Tab. 3 geht hervor, daß die 5-Jahres-Überlebensrate im Durchschnitt 61,3% beträgt. Kollektiv B (1968-1969) zeigt mit 58,4% ein schlechteres Ergebnis gegenüber A (1960-1967) mit 62,1%.

Tab. 3: 5-Jahres-Überlebensrate des Corpus-Carcinoms an der UFK Tübingen (Jahrgänge 1960-1969)

Jahrgänge	Zahl	lebend über 5 Jahre	I	II	III	IV
A 1960-1967	604	375 62,1%	393/301 76,5%	92/41 44,5%	89/31 35%	28/2 7%
B 1968-1969	149	87 58,4%	105/72 68,6%	15/8 53 %	25/7 28%	4/0
Gesamt	753	462 61,3%	498/373 74,9%	107/49 45,8%	114/38 33,3%	32/2 6%

4. Fistelarten, bezogen auf die Stadien

Die Einstufung in die 3 Fistelkategorien (radiogene, operativ ausgelöste und Ca-bedingte Fisteln) wurde nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen:

a.) radiogene Fisteln: Kein Carcinomgewebe im späteren Fistelgebiet; Ausschluß von fistelfördernden Faktoren wie Läsionen intra operationem, Probeexcisionen und Rezidiven im Bereich der Fistel; typischer Verlauf der Fistelbildung von der radiogenen Entzündung oder von dem radiogenen Ulcus zur radiogenen Fistel.

b.) operativ ausgelöste Fisteln: Ausschluß von Carcinomgewebe und primären Läsionen im Fistelgebiet; Fistelauftritt innerhalb eines Monats.

c.) Ca-bedingte Fisteln: Keine Auswertung von bereits bei Beginn der Erstbehandlung bestehenden, sondern nur sekundär im Bereich eines Rezidivs auftretenden Fisteln; histologische Bestätigung des Rezidivs; Ausschluß von fistelbegünstigenden Faktoren wie Läsionen durch operative Eingriffe im Fistelgebiet.

Bei den 977 behandelten Corpus-Carcinom-Patientinnen werden 27 Fistelbildungen beobachtet. Dies entspricht einer Fistelfrequenz von 2,76%, wobei die therapiebedingten Fisteln (=radiogene und operativ ausgelöste) mit 7o% die häufigste Fistelform darstellen (s. Tab. 4).

Tab. 4: Verteilung der zwischen 1960 und 1972 beobachteten Fisteln auf verschiedene Fistelkategorien

Fistelarten	Zahl	%
radiogene F.	15	1,53%
operative F.	4	0,41%
Ca-bedingte F.	8	0,82%
Gesamt-Fisteln	27	2,76%

Auf das Gesamtkollektiv A mit 602 Corpus-Carcinom-Patientinnen entfallen 13 = 2,15% Fistelbildungen aller Arten, für B mit 375 Patientinnen ergeben sich 14 = 3,73% Fisteln aller Kategorien. Die Verteilung der Fistelarten, bezogen auf die Stadien und die beiden untersuchten Gesamtzeiträume A und B, ist in Tab. 5 aufgeführt.

Tab. 5: Fistelarten, bezogen auf die Stadien

Zeit	Fistelarten	Gesamt	I	II	III	IV
1960-1967 n=602	radiogene	7 1,16%	2 0,33%	2 0,33%	2 0,33%	1 0,17%
	operative	2 0,33%	1 0,17%	1 0,17%	0	0
	Ca-bedingte	4 0,66%	1 0,17%	1 0,17%	2 0,33%	0
1968-1972 n=375	radiogene	8 2,13%	6 1,60%	0	2 0,53%	0
	operative	2 0,53%	1 0,27%	0	1 0,27%	0
	Ca-bedingte	4 1,07%	1 0,27%	1 0,27%	1 0,27%	1 0,27%
Gesamt 1960-1972 n=977	radiogene	15 1,53%	8 0,82%	2 0,20%	4 0,41%	1 0,10%
	operative	4 0,41%	2 0,20%	1 0,10%	1 0,10%	0
	Ca-bedingte	8 0,82%	2 0,20%	2 0,20%	3 0,31%	1 0,10%
▲B-A	therapiebedingte F.	+1,17%	+1,37%	-0,49%	+0,47%	-0,17%

Wie aus der Tabelle hervorgeht (▲B-A), sind im Kollektiv B 1,17% mehr therapiebedingte (= radiogene und operativ ausgelöste) Fisteln entstanden als in A. Diese Zunahme betrifft in erster Linie das Stadium I, in zweiter Linie das Stadium III. Die höhere Fistelfrequenz beruht fast ausschließlich auf einer Zunahme der radiogenen Fisteln.

5. Zusammenfassung

1. Seit 1960 hat sich die Stadienverteilung zu günstigeren Stadien verschoben (StadiumI: 65,3% → 73,9%). Die Operationsfrequenz hat im Zeitraum B (1968-1972) mit 78,4% im Vergleich zu 83,1% im Zeitraum A (1960-1967) abgenommen.
2. Eine Verschiebung zum höheren Alter ist eingetreten. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Corpus-Ca im Zeitraum A mit 62,32 Jahren erhöht sich im Zeitraum B auf 64,10 Jahre.
3. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt mit 58,4% für die Jahrgänge 1968 und 1969 unter dem Ergebnis von 62,1% der Jahrgänge 1960 bis 1967.
4. 7o% aller beobachteten Fisteln (operative: 14%, radiogene: 56%) sind therapiebedingt, 3o% carcinomatösen Ursprungs. Zwischen 1968-1972 mit 2,66% (radiogene: 2,13%, operative: o,53%) treten 1,17% mehr therapiebedingte Fisteln auf als in den Jahren 1960-1967 mit 1,49% (radiogene: 1,16%, operative: o,33%). Die höhere Fistelfrequenz, die fast ausschließlich auf einer Zunahme der radiogenen Fisteln beruht, betrifft in erster Linie das Stadium I, in zweiter Linie das Stadium III.

C. Ergebnisse der verschiedenen Therapiearten

In der Folge werden die Behandlungsergebnisse der verschiedenen Therapiearten sowohl für einen 2-Jahres- als auch für einen 5-Jahreszeitraum angegeben.
Wir tun dies aus folgenden Gründen:

Für die Kardinaltherapie des Behandlungszeitraums B lassen sich nur 2 Jahrgänge (1968-1969) über 5 Jahre verfolgen. Da keine der Fisteln bisher später als 21 Monate nach Primärtherapie aufgetreten ist, überwiegt der Vorteil der großen Fallzahl im 2-Jahreszeitraum in Bezug auf die Fisteln.
Die überwiegende Mehrzahl der Rezidive (ca. 75% an der UFK Tübingen) tritt ebenfalls in den ersten 2 Jahren auf. Deshalb ist auch hier eine Betrachtung des 2-Jahreszeitraums sinnvoll. Die 5-Jahresergebnisse der Jahrgänge 1968 und 1969 in den Stadien I und II dienen zur Bestätigung.

1. Fistelbildung, bezogen auf die Therapiearten

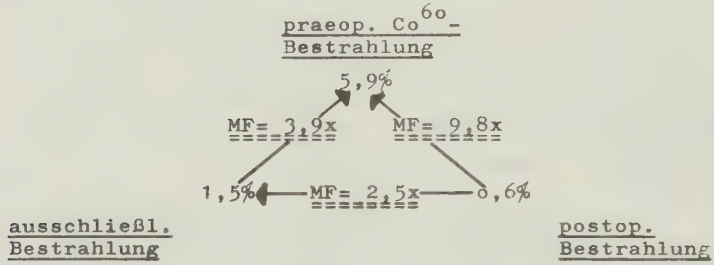
Von den 977 Corpus-Carcinom-Patientinnen wurde in 218 Fällen die praeoperative intracavitäre Co^{60}-Bestrahlung und Operation, in 497 Fällen die Operation und postoperative Strahlenbehandlung, in 53 Fällen nur die Operation und in 2o5 Fällen eine ausschließliche Strahlentherapie durchgeführt. 4 Patientinnen (4 x Stadium IV) erhielten nur Cytostatica.
Tab. 6 zeigt die Verteilung der insgesamt 27 therapie- und Ca-bedingten Fisteln auf die Therapiearten und die Stadien.
Es ergibt sich eine hohe therapiebedingte Fistelhäufigkeit des mit praeoperativen Co^{60}-Einlagen behandelten Kollektivs. Therapeutisch ausgelöste Fisteln entstanden bei 13 (5,9%) von 218 Patientinnen, 9 Fisteln davon im Stadium I. Je 3 Fisteln traten nach postoperativer Strahlentherapie (o,6%) und nach ausschließlicher Bestrahlung (1,5%) auf. Bei nur operierten Patientinnen bildete sich keine Fistel aus.

Tab.6: Fistelbildung, bezogen auf die verschiedenen Therapiearten und die Stadien an der UFK Tübingen

Therapie-arten	Zahl n= 973	Gesamt radiog.F.	operat.F.	Ca-bed.F.	Stadium I Fälle	radiog.F.	operat.F.	Ca-bed.F.	Stadium II Fälle	radiog.F.	operat.F.	Ca-bed.F.	Stadium III Fälle	radiog.F.	operat.F.	Ca-bed.F.	Stadium IV Fälle	radiog.F.	operat.F.	Ca-bed.F.
Co^{60}-verbestrahlt, Operation	218	9	4	3	178	7	2	1	23	o	1	1	13	2	1	o	4	o	o	1
		13				9				1				3				o		
		5,9%																		
Operation, Radium, (percut. Nachbestr.)	497	3	o	2	363	o	o	1	59	2	o	1	63	o	o	o	12	1	o	o
		3				o				2				o				1		
		o,6%																		
Operation (ohne Nachbestr.)	53	o	o	o	35	o	o	o	6	o	o	o	5	o	o	o	7	o	o	o
		o				o				o				o				o		
ausschließl. Bestr.	2o5	3	o	3	94	1	o	o	47	o	o	o	44	2	o	3	2o	o	o	o
		3				1				o				2				o		
		1,5%																		
Gesamt	973	15	4	8	67o	8	2	2	135	2	1	2	125	4	1	3	43	1	o	1
		19				1o				3				5				1		
		1,94%																		

Somit ergibt sich, daß therapiebedingte Fisteln gehäuft in Zusammenhang mit praeoperativen Co^{60}-Einlagen entstehen, insgesamt um das 9,8-fache häufiger als nach postoperativer Bestrahlung und um das 3,9-fache häufiger als nach ausschließlicher Bestrahlung (s. Abb. 1). Nach ausschließlicher Strahlentherapie treten therapiebedingte Fisteln um das 2,5-fache häufiger auf als nach postoperativer Strahlenapplikation.

Abb. 1: Fistelhäufigkeit bei verschiedenen Therapiearten
MF = Multiplikationsfaktor



Werden die 4 operativ ausgelösten Fisteln nach intracavitärer Vorbestrahlung mit Co^{60} nicht berücksichtigt, dann ergibt sich nach praeoperativer Co^{60}-Bestrahlung mit 4,1% eine immer noch 6,8-fach häufigere radiogene Fistelbildung als nach postoperativer und eine 2,7-fach häufigere radiogene Fistelbildung als nach ausschließlicher Strahlentherapie.

2. Fistelhäufigkeit nach zusätzlicher percutaner Bestrahlung

Ausgehend von der Feststellung, daß a) keine Fistel nach ausschließlicher percutaner Bestrahlung auftritt, und b) bei allen 19 therapiebedingten Fisteln eine intracavitäre bzw. intravaginale Strahlenapplikation mit Co^{60} oder

Radium durchgeführt wurde, während nur 7 von 19 Fällen eine zusätzliche percutane Bestrahlung erhalten haben, soll der Einfluß der zusätzlichen percutanen Bestrahlung auf die Fistelhäufigkeit geprüft werden.

Tab. 7: Fistelhäufigkeit nach zusätzlicher percutaner Bestrahlung

Therapieart	praeop.Bestr.		postop.Bestr.		nur Bestr.	
	Fälle	Fisteln	Fälle	Fisteln	Fälle	Fisteln
Co^{60}	189	11 5,8%	-	-	79	1 1,3%
Co^{60} + perc.Bestr.	29	2 6,9%	-	-	119	2 1,7%
Radium	-	-	101	o o%	-	-
Radium + perc.Bestr.	-	-	381	3 o,8%	-	-
ausschließl. percut.Bestr.	-	-	15	o	7	o

Nach zusätzlicher percutaner Bestrahlung erhöht sich bei der praeoperativen intracavitären Co^{60}-Bestrahlung die Fistelfrequenz nur unwesentlich von 5,8% auf 6,9%, bei der postoperativen Radium-Bestrahlung von o% auf o,8%, bei der ausschließlichen Bestrahlung von 1,3% auf 1,7%.

Zusätzliche percutane Bestrahlung führt also nur zu einer unwesentlichen Steigerung der Fistelfrequenz. Diese betrifft fast ausschließlich die ungünstigeren Stadien III und IV. Fassen wir alle Fälle mit alleiniger Co^{60}- oder Radium-Einlage (ohne percutane Nachbestrahlung) und alle Fälle mit intracavitärer Co^{60}- bzw. intravaginaler Radium-Einlage und zusätzlicher percutaner Bestrahlung zu zwei Kollektiven zusammen, treten therapiebedingte Fisteln bei zusätzlicher percutaner Bestrahlung sogar um das 2,5-fache, radiogene Fisteln um das 1,7-fache weniger häufig

auf als nach alleiniger Co^{60}- oder Radium-Einlage.

3. Rezidive und Todesursachen in den Stadien I und II

Die Ergebnisse der Stadien I und II werden zu einer Kombinationstabelle zusammengefaßt, da die separate Berechnung und Untersuchung analoge Ergebnisse aufweist (max. Abweichung $\pm$ o,2%).

8o5 Patientinnen mit einem Corpus-Carcinom der Stadien I und II zwischen 196o und 1972 können über einen 2-Jahreszeitraum verfolgt werden. Tab. 8 zeigt die Ergebnisse der Rezidivhäufigkeit, der Todesursachen und der 2-Jahres-Überlebensrate, berechnet für die einzelnen Therapiegruppen.

Insgesamt treten 11mal eine Progredienz (1,4%), 56mal ein Rezidiv (6,9%) und 13mal Fernmetastasen (1,6%) in den ersten 2 Jahren auf.

Der Vergleich des praeoperativ mit Co^{60}-Einlagen behandelten Kollektivs mit der postoperativ bestrahlten Gruppe ergibt bei den Co^{60}-vorbestrahlten Patientinnen: Progredienz um das 2,8-fache, Rezidive um das 2,2-fache und Fernmetastasen um das 1,1-fache häufiger.

Insgesamt sind 5o Patientinnen (6,2%) am Carcinom, 42 (5,2%) an Therapiefolgen und 73 (9,1%) interkurrent verstorben. Bei der Co^{60}-vorbestrahlten Behandlungsgruppe fällt auf, daß die carcinombedingte Mortalität um das 2,o-fache (auf Grund der höheren Rezidivquote), Tod an Therapiefolge um das 1,8-fache, die interkurrente Sterblichkeit um das 2,o-fache höher liegen als bei dem postoperativ bestrahlten Kollektiv.

Insgesamt 64o (79,5%) Patientinnen von 8o5 überlebten die ersten 2 Jahre.

Von den Co^{60}-vorbestrahlten Fällen lebten noch 156 (77,6%) von 2o1, bei den postoperativ bestrahlten lebten noch 373 (88,4%) von 422.

Tab. 8: Rezidive und Todesursachen beim Corpus- Carcinom der Stadien I und II in den ersten 2 Jahren (1960 - 1972)

Therapie-arten	Zahl	Rezidive			Todesursachen			lebend über 2 Jahre
		Progredienz	Rezidive	Metastasen	Carcinom	Therapiefolge	interkurrent	
Co^{60}-vorbestrahlt, Operation	201	4 2,0%	17 8,5%	3 1,5%	14 7,0%	10 5,0%	21 10,4%	156 77,6%
Operation, Radium, (percut. Nachbestr.)	422	3 0,7%	16 3,8%	6 1,4%	15 3,5%	12 2,8%	22 5,2%	373 88,4%
Operation (ohne Nachbestr.)	41	0	2 4,9%	0	1 2,4%	10 24,4%	2 4,9%	28 68,3%
ausschließl. Bestr.	141	4 2,8%	21 14,9%	4 2,8%	20 14,2%	10 7,1%	28 19,8%	83 58,9%
Gesamt	805	11 1,4%	56 6,9%	13 1,6%	50 6,2%	42 5,2%	73 9,1%	640 79,5%

Tab. 9 zeigt die 5-Jahresergebnisse von 605 Patientinnen der Stadien I und II, die zwischen 1960 und 1969 behandelt wurden.
Insgesamt ergeben sich: 7mal eine Progredienz (1,1%), 68mal ein Rezidiv (11,2%) und 18mal Fernmetastasen (3,0%). Bei dem Co^{60}-vorbestrahlten Kollektiv kommen die Rezidive um das 1,7-fache häufiger vor als bei der postoperativ bestrahlten Gruppe.
Folgende Todesursachen werden festgestellt: 60 Patientinnen versterben am Carcinom (9,9%), 35 (5,6%) an Therapiefolgen, 88 (14,5%) interkurrent. Nach Co^{60}- Vorbestrahlung liegt die carcinombedingte Mortalität um das 1,7-fache höher als nach postoperativer Bestrahlung.

Stellen wir die 2- und 5-Jahresergebnisse gegenüber, so ergibt sich im Vergleich der beiden Kardinaltherapien keine maßgebliche Aussageänderung hinsichtlich der höheren Rezidivquote und der höheren carcinombedingten Mortalität bei dem Co^{60}-vorbestrahlten Kollektiv.

Tab. 9: Rezidive und Todesursachen beim Corpus- Carcinom der Stadien I und II in den ersten 5 Jahren (1960 - 1969)

Therapie-arten	Zahl	Rezidive			Todesursachen			lebend über 5 Jahre
		Progredienz	Rezidive	Metastasen	Carcinom	Therapiefolge	interkurrent	
Co^{60}-vorbestrahlt, Operation	85	3 3,5%	11 12,9%	1 1,2%	10 11,8%	5 5,9%	14 16,5%	56 65,9%
Operation, Radium, (percut. Nachbestr.)	385	1 0,2%	29 7,5%	11 2,8%	27 7,0%	14 3,6%	36 9,3%	308 80,0%
Operation (ohne Nachbestr.)	26	0	2	0	1	10	3	12
ausschließl. Bestr.	109	3 2,7%	26 24,3%	6 5,5%	22 20,6%	6 5,5%	35 32,1%	46 42,2%
Gesamt	605	7 1,1%	68 11,2%	18 3,0%	60 9,9%	35 5,6%	88 14,5%	422 69,7%

4. Rezidive Todesursachen in den Stadien III und IV

Die 2-Jahresergebnisse der Stadien III und IV sind in Tab. 1o zusammengestellt. Auf Grund der geringen Fallzahlen ist eine Erfolgswertung der verschiedenen Therapiearten nicht möglich.
In den ersten 2 Jahren treten bei 125 Patientinnen des Stadiums III, die zwischen 196o und 1972 behandelt wurden, 6mal eine Progredienz (4,8%), 34mal ein Rezidiv (27,2%) und 8mal Fernmetastasen (6,4%) auf. 31 Frauen versterben am Carcinom (24,8%), 6 an Therapiefolgen (4,8%) und 22 (17,6%) interkurrent an anderen Erkrankungen.
66 (52,8%) von 125 Patientinnen überleben die ersten 2 Jahre.
Bei den 47 Patientinnen mit einem Corpus-Carcinom des Stadiums IV, die zwischen 196o und 1972 behandelt wurden, finden sich 6mal eine Progredienz (12,8%), 15mal ein Rezidiv (31,9%) und 3mal Fernmetastasen (6,4%) in dem 2-Jahres-Beobachtungszeitraum.
Die carcinombedingte Mortalität beträgt mit 29 Fällen 61,7%. 2 Frauen versterben an Therapiefolgen (4,2%), 12 (25,5%) interkurrent an anderen Erkrankungen. Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt 12,8% beim Stadium IV.
Tab. 11 zeigt die 5-Jahresergebnisse der Stadien III und IV. Zwischen 196o und 1969 lassen sich 114 Fälle des Stadiums III über 5 Jahres beobachten. Es ergeben sich: 6mal eine Progredienz (5,3%), 39mal ein Rezidiv (34,2%) und 8mal Fernmetastasen (7,o%). Die carcinombedingte Mortalität beträgt 33,3%, die interkurrente Sterblichkeit 28,o%. Therapiebedingt versterben 6 Patientinnen (5,3%). 38 (33,3%)Frauen überlebten die ersten 5 Jahre.
Bei 32 Gesamtfällen des Stadiums IV treten 8mal eine Progredienz, 6mal ein Rezidiv und 3mal Fernmetastasen auf. Carcinombedingt versterben 25, interkurrent 5 Patientinnen. 2 von 32 Frauen überlebten die ersten 5 Jahre.

Tab. 1o: Rezidive und Todesursachen beim Corpus- Carcinom der Stadien III und IV in den ersten 2 Jahren (196o - 1972)

Therapie-arten	Zahl	Rezidive			Todesursachen			lebend über 2 Jahre
		Progredienz	Rezidive	Metastasen	Carcinom	Therapiefolge	interkurrent	
Stadium III:								
Co 6o- vorbestr., Operation	13	0	1	o	1	2	2	8
Operation, Radium, (percut. Bestr.)	63	3	15	3	16	o	1o	37
Operation (ohne Nachbestr.)	5	o	o	1	o	3	1	1
ausschließliche Bestr.	44	3	18	4	14	1	9	2o
Gesamt	125	6 4,8%	34 27,2%	8 6,4%	31 24,8%	6 4,8%	22 17,6%	66 52,8%
Stadium IV:								
Co 6o- vorbestr., Operation	4	2	1	o	3	o	1	o
Operation, Radium, (percut. Bestr.)	12	2	4	1	8	o	3	1
Operation (ohne Nachbestr.)	7	o	o	0	o	2	o	5
ausschließliche Bestr.	2o	1	9	2	14	o	6	o
Cytostatische Behandlung	4	1	1	o	4	o	0	o
Gesamt	47	6 12,8%	15 31,9%	3 6,4%	29 61,7%	2 4,2%	12 25,5%	6 12,8%

Tab. 11: Rezidive und Todesursachen beim Corpus- Carcinom der Stadien III und IV in den ersten 5 Jahren (1960 - 1969)

Therapie-arten	Zahl	Rezidive			Todesursachen			lebend über 5 Jahre
		Progredienz	Rezidive	Metastasen	Carcinom	Therapiefolge	interkurrent	
Stadium III:								
Co 6o- vorbestr., Operation	11	o	1	o	1	2	3	5
Operation, Radium, (percut. Bestr.)	55	3	18	3	2o	o	12	23
Operation (ohne Nachbestr.)	5	o	o	1	o	3	1	1
ausschließliche Bestr.	43	3	2o	4	17	1	16	9
Gesamt	114	6 5,3%	39 34,2%	8 7,0%	38 33,3%	6 5,3%	32 28,0%	38 33,3%
Stadium IV:								
Co 6o- vorbestr., Operation	1	1	o	o	1	o	o	o
Operation, Radium, (percut. Bestr.)	1o	2	3	1	8	o	1	1
Operation (ohne Nachbestr.)	1	o	o	o	1	o	o	o
ausschließliche Bestr.	18	4	3	2	13	o	4	1
Cytostatische Behandlung	2	1	o	o	2	o	o	o
Gesamt	32	8 25,0%	6 18,7%	3 9,4%	25 78,1%	o	5 15,6%	2 6,2%

5. Erfolg der ausschließlichen Bestrahlung

2o5 Fälle aller 4 Stadien, die zwischen 196o und 1972 eine ausschließliche Strahlenbehandlung erhielten, lassen sich über einen 2-jährigen Zeitraum verfolgen.
Es ergeben sich: 8mal eine Progredienz (3,9%), 48mal ein Rezidiv (23,4%), 1omal Fernmetastasen (4,9%).
Carcinombedingt versterben 48 (23,4%), therapiebedingt 11 (5,4%) Frauen. Mit 43 Fällen beträgt die interkurrente Sterblichkeit 21,o%.
Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt 5o,2%.

Über 5 Jahre lassen sich 17o Fälle aller Stadien zwischen 196o und 1969 verfolgen. Es finden sich: 1omal eine Progredienz (5,9%), 49mal ein Rezidiv (28,8%), 12mal Fernmetastasen (7,o%). Am Carcinom versterben 52 (3o,6%), an Therapiefolgen 7 (4,1%) und interkurrent 55 (32,3%) Patientinnen.
56 (32,9%) von 17o Frauen überleben die ersten 5 Jahre.

6. Zusammenfassung

1. Therapiebedingte Fisteln treten gehäuft in Zusammenhang mit praeoperativen intracavitären Co^{6o}-Einlagen auf. Fistelbildung ist hierbei um das 9,8-fache (radiogene: 6,8-fach) häufiger als nach postoperativer Bestrahlung und um das 3,9-fache (radiogene: 2,7-fach) häufiger als nach ausschließlicher Strahlentherapie. Nach letzterer entstehen therapiebedingte Fisteln um das 2,5-fache häufiger als nach postoperativer Strahlenapplikation.
2. Zusätzliche percutane Bestrahlung nach intracavitärer Co^{6o}- bzw. intravaginaler Radium-Einlage führt nur zu einer unwesentlichen Steigerung der Fistelfrequenz in allen Therapiegruppen.
3. Stadium I und II: Bei den Corpus-Carcinomen der Stadien I und II treten in 1,4% Progredienz, in 6,9% ein Rezidiv und in 1,6% Fernmetastasen

in den ersten 2 Jahren auf. Werden Progredienz-, Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit zusammengezogen, so beträgt die Gesamtrezidivquote 9,9%.
Der Vergleich der beiden angewandten Kardinaltherapien ergibt für das praeoperativ mit Co^{60} bestrahlte Kollektiv eine 2,8-fach höhere Progredienzquote, eine 2,2-fach höhere Rezidivquote und eine 1,1-fach häufigere Metastasenbildung als bei dem postoperativ bestrahlten Kollektiv. Die Gesamtrezidivquote liegt um das 2,o-fache höher.
Die carcinombedingte Mortalität beträgt insgesamt 6,2% in den ersten 2 Jahren. Im Kollektiv mit Co^{60}-Vorbestrahlung ist sie um das 2,o-fache höher als bei dem postoperativ bestrahlten Kollektiv.
Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt für die Stadien I und II insgesamt 79,5%.

Die 5-Jahresergebnisse bestätigen die 2-Jahresaussagen der verschiedenen Therapieformen.
Die Gesamtrezidivquote beträgt 14,4%. Nach Co^{60}-Vorbestrahlung liegt sie um das 1,7-fache höher als nach postoperativer Bestrahlung.
Die carcinombedingte Mortalität beträgt insgesamt 9,9% in den ersten 5 Jahren. Nach Co^{60}-Vorbestrahlung liegt sie um das 1,7-fache höher als nach postoperativer Bestrahlung.
Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt insgesamt 69,7%.

4. Stadium III: Die Gesamtrezidivquote beträgt 38,4% in den ersten 2 Jahren. Die carcinombedingte Mortalität beträgt 24,8%, die 2-Jahres-Überlebensrate 52,8%. Ein Vergleich der beiden Kardinaltherapien ist auf Grund der geringen Fallzahlen weder im Stadium III noch im Stadium IV möglich.
Nach 5 Jahren findet sich für das Stadium III eine Gesamtrezidivquote von 46,5%. Die carcinombedingte Mortalität beträgt 33,3%, die 5- Jahres-Überlebensrate 33,3%.

Stadium IV: Es ergibt sich eine Gesamtrezidivquote von 51% in den ersten 2 Jahren. Am Carcinom versterben 61%. 13% überleben die ersten 2 Jahre. Nach 5 Jahren findet sich eine Gesamtrezidivquote von 53%, eine carcinombedingte Mortalität von 78% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 6%.

5. Die Gesamtrezidivrate nach ausschließlicher Bestrahlung beträgt 32,2% in den ersten 2 Jahren. Carcinombedingt versterben 23,4%. 5o,2% überleben die ersten 2 Jahre. Nach 5 Jahren beträgt die Gesamtrezidivquote 41,8%. 3o,6% versterben am Carcinom. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nach ausschließlicher Bestrahlung 32,9%.

D. Begünstigende Faktoren therapiebedingter Fistelbildung

Folgende Fragen sollen untersucht werden:

1.) Welche Rolle spielt die Strahlendosis?
2.) Gibt es eine Relation zwischen der Zeitdauer, in der eine bestimmte Strahlendosis durch Co^{6o} appliziert wird (Restaktivität und Verdünnung durch Atrappen) und Fistelbildung?
3.) Gibt es individuelle Eigenschaften, die eine Fistelbildung begünstigen?
4.) Welche Rolle spielen die individuellen Faktoren bei den verschiedenen Therapiearten?
5.) Wann treten die Fisteln auf?

1. Strahlendosis

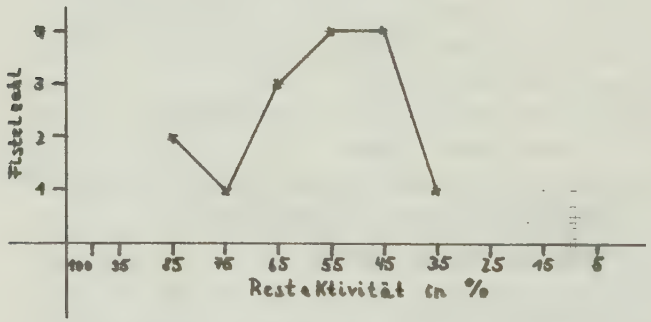
Die Kontrolle der applizierten Strahlendosen ergibt, daß bei 17 (89%) von insgesamt 19 therapeutisch ausgelösten Fisteln die Strahlendosierung im Normbereich liegt ($\leq$ 6oooR). Diesen steht vergleichbar eine Vielzahl von Fällen mit gleicher Dosierung ohne Fistelbildung gegenüber. Bei 2 Fistelfällen muß man die Bestrahlung als "hochdosiert" betrachten: ca. 8ooo R. Für einen dieser Fälle gibt es

mehrere in der Therapiekombination und Strahlendosierung vergleichbare Fälle ohne Fistelbildung, der zweite hat nur einen Parallelfall.
Somit ergibt sich, daß die Strahlendosierung im therapeutischen Bereich keinen Einfluß auf die Fistelbildung hat.

2. Liegedauer des Co^{60} und Fistelbildung

Die Liegedauer des Co^{60} ist von der Aktivität und der Menge der eingelegten Perlen abhängig.
Durch eine scheinbare Häufung radiogener Fisteln nach einer neuen Co^{60}-Lieferung entstand bei uns der subjektive Eindruck, daß Fistelbildung von hoher Aktivität abhängig sei.
15 von 19 Patientinnen mit therapiebedingten Fisteln wurden mit Co^{60} behandelt. Abb. 2 zeigt die Restaktivität zum Zeitpunkt der Co^{60}-Einlage.

Abb. 2: Der untersuchte Zeitraum von 13 Jahren umfaßt 3 Co^{60}-Lieferungen.



Wie aus dem Diagramm zu ersehen, liegt zwar bei 2 Fisteln die Restaktivität zwischen 9o% und 8o%, bei dem Rest der therapiebedingten Fisteln bewegt sie sich aber zwischen 7o% und 3o%.

Ferner ergab sich bei einer Überprüfung, deren Daten wir hier nicht aufführen, kein Zusammenhang zwischen der Menge der eingelegten Perlen und Fistelbildung (Menge und Verdünnung der Perlen wird durch die Weite des Cavum uteri bestimmt. Die Liegedauer zur Erzielung der gewünschten Dosis errechnet sich dann aus der Anzahl aktiver Perlen und der Restaktivität des Co^{60}). Demzufolge ist die häufigere Fistelbildung durch intracavitäres Co^{60} in den üblichen Schwankungsbreiten nicht abhängig von der Zeitdauer, in der eine bestimmte Dosis appliziert wird.

3. Individuelle Eigenschaften der Patientinnen

Zur Klärung der Frage, ob individuelle Faktoren die Fistelbildung begünstigen, wurde eine Liste aufgestellt, die ursprünglich 18 Nebenerkrankungen und ungünstige Begleitumstände erfaßte. Der größte Teil dieser Punkte zeigte bei Überprüfung keine Relevanz, Maßgeblich bleibt eine Liste von 6 Punkten, die die Corpus-Ca-Trias: Adipositas, Diabetes und Hypertonie einzeln und in Kombination, Lageanomalien des Uterus (verstärkte Anteflexio und Retroflexio) und Verwachsungen im Kleinen Becken umfaßt. Als Vergleichskollektiv werden die Jahrgänge 1964, 1966, 1968 und 1969 mit insgesamt 313 Fällen untersucht, da in diesen die meisten Fisteln aufgetreten sind (s. Tab. 12).
Es fällt auf, daß die aufgeführten Faktoren bei den Gesamtfisteln wesentlich häufiger vorkommen als bei dem Vergleichskollektiv: Adipositas 1,6-fach, Diabetes 1,9-fach, Corpus-Ca-Trias 1,7-fach, Verwachsungen 2,1-fach und Lageanomalien 2,5-fach. Wie die getrennte Aufführung der bei den therapiebedingten Fisteln festgestellten Faktoren zeigt, ist das Vorkommen der Einzelfaktoren: Corpus-Ca-Trias, Verwachsungen und Lageanomalien bei den Gesamtfisteln beschränkt auf die therapiebedingten Fisteln. Bei diesen finden sich 3mal eine Corpus-Ca-Trias, 16mal Verwachsungen und 7mal Lageanomalien.

Tab. 12: Individuelle Faktoren der Patientinnen

Individuelle Faktoren	Vergleichs-kollektiv n=313	Gesamt-fisteln n=27	davon bei therapiebed. Fisteln (19).
Adipositas[1]	165 52,8%	23 85,2%	15 55,5%
Diabetes[2]	24 7,7%	4 14,8%	3 11,1%
Hypertonie[3]	124 39,7%	9 33,3%	5 18,5%
Corpus-Ca-Trias	21 6,6%	3 11,1%	3 11,1%
Verwachsungen	88 28,1%	16 59,2%	16 59,2%
Lageanomalien	3o 9,7%	7 25,9%	7 25,9%

[1] Zur Festlegung einer Adipositas wurden die Angaben in den Documenta-Geigy-Tabellen (18) herangezogen. Entsprechend der Größe und dem Alter der Patientin wurden das Körpergewicht und das Durchschnittsgewicht der Tabelle verglichen.

[2] Diabetes mellitus wurde bei bekanntem und schon therapiertem Diabetes erfaßt, oder wenn der Nüchternblutzuckerwert bei der stationären Aufnahme 14o mg% überschritt.

[3] Zur Erfassung der Hypertonie werden die Werte von M a s t e r (17) zu Grunde gelegt. Werden die systolischen Durchschnittswerte von 14o mmHg um 2o mmHg und die diastolischen Werte von 9o mmHg um 1o mmHg überschritten, wird die Diagnose "Hypertonie" gestellt.

Die Verwachsungen sind der gemeinsame Faktor von 16 der 19 therapiebedingten Fisteln.

Verwachsungen in erster Linie, Lageanomalien und die Corpus-Ca-Trias müssen als begünstigende Faktoren therapiebedingter Fistelbildung angesehen und deshalb als "Minusfaktoren" bezeichnet werden.

Kombinationen von Minusfaktoren

Tab. 13: Kombinationen von Minusfaktoren

Kombinationen	Vergleichs-kollektiv n=313	therapiebed. Fisteln (19) n=27	Multiplikations-faktor
Adipositas-Verwachsung	43 13,6%	9 33,3%	2,4-fach
Adipositas-Lageanomalien	14 4,4%	5 18,5%	4,1-fach
Verwachsung-Lageanomalien	18 5,8%	6 22,2%	3,8-fach
Verwachsung-Trias	4 1,3%	2 7,4%	5,7-fach
Corpus-Ca-Trias	21 6,6%	3 11,1%	1,7-fach
Durchschnitt:			3,5-fach

Nur 5 von 14 möglichen Kombinationen zweier Minusfaktoren erweisen sich nach Überprüfung als relevant. Das Vorkommen kombinierter Minusfaktoren bei den Gesamtfisteln ist beschränkt auf die therapiebedingten Fisteln. Kombinationen zweier Minusfaktoren sind bei den therapiebedingten Fisteln um das 3,5-fache häufiger festzustellen als bei dem Vergleichskollektiv. Die häufigsten Kombinationen ergeben sich mit dem Faktor "Verwachsungen".

Bei der Kontrolle der Fälle mit therapiebedingten Fisteln fällt besonders auf, daß die Kombinationen von Adipositas und Verwachsungen oder Lageanomalien ausschließlich mit schwerer Adipositas (ca. 2o kg +) einhergehen. 6 Fälle mit einer Lageanomalie (Retroflexio) weisen ebenso wie 2 Fälle mit einer Corpus-Ca-Trias Verwachsungen auf.

Durchschnittsalter der Patientinnen mit Fistelbildung

Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Fisteln liegt mit 62,82 Jahren gering unter demjenigen, das mit 63,21 Jahren für alle 977 Corpus-Carcinom-Patientinnen ermittelt wird. Ein Einfluß des Alters auf die Fistelbildung kann ausgeschlossen werden, da auch die Verteilung auf verschiedene Altersgruppen keine Relevanz zeigt.

4. Minusfaktoren und Lokalisation der Fisteln

Tab. 14 zeigt die Beziehung der Minusfaktoren zu der Lokalisation der therapiebedingten Fisteln. Die 19 Fisteln gliedern sich auf in 6 Vesico-Vaginal-Fisteln, 9 Recto-Vaginal-Fisteln und 4 Vesico-Recto-Vaginal-Fisteln. Hierbei ist auffallend, daß sowohl bei jeder der 4 Doppelfisteln Verwachsungen zwischen Blase, Rectum und Uterus, als auch bei 5 von 6 VVF[1] Verwachsungen zwischen Blase und Uterus, als auch bei 7 von 9 RVF[2] Verwachsungen zwischen Rectum und Uterus vorliegen. Bei der 6. VVF besteht eine verstärkte Anteflexio (Zustand nach Antefixationsoperation wegen Descensus uteri). Bei den restlichen 2 RVF fehlt jeglicher anatomischer Hinweis. In dem einen Fall handelt es sich bei dem festgestellten Minusfaktor um eine Corpus-Ca-Trias mit extrem fortgeschrittenem Diabetes mellitus (mit Sekundärerscheinungen). Die Entstehung der anderen RVF, nach ausschließlicher Strahlentherapie, läßt sich nur mit "hoher Strahlendosierung" bei der Radiumapplikation begründen.

Aus diesen Befunden kann abgeleitet werden, daß bei denjenigen Fällen mit dem Minusfaktor "Verwachsungen" die Lokalisation derselben die Lokalisation der Fistelbildung bestimmt.

1 VVF = Vesico-Vaginal-Fistel
2 RVF = Recto-Vaginal-Fistel

Tab. 14: Fistelbildung und Minusfaktoren, bezogen auf die Therapiearten

Therapiearten	Minusfaktoren						Fisteln					
	Verwachsungen											
	Doppelt	Blase-Ut.	Rectum-Ut.	Retroflexio	Anteflexio	Corpus-Ca-Trias	Vesico-Vag.	Recto-Vag.	Doppel-F.	"hochdosiert"	Frühreaktion	Spätreaktion
Co^{60}-vorbestrahlt, Operation	x					x		x			x	
		x					x		x		x	
			x	x				x				x
			x	x				x			x	
			x			x		x			x	
		x					x					x
	x			x					x			x
					x		x				x	
			x					x		x		x
		x					x					x
	x								x			x
			x	x				x			x	
Operation, Radium, (percut. Nachbestr.)		x					x					x
			x					x				x
		x					x					x
ausschließl. Bestr. Rad								x		x		x
ausschließl. Bestr. Co^{60}	x			x					x			x
ausschließl. Bestr. Co^{60}	x			x		x		x				x
Gesamt	5	5	6	6	1	3	6	9	4	2	6	13

5. Zeitliches Auftreten der Fisteln

(s. Tab. 14) Von Frühreaktionen wird gesprochen, wenn die therapiebedingten Fisteln innerhalb der ersten 3 Monate nach Bestrahlungsende auftreten. Als Spätreaktion wird das Entstehen der Fisteln nach einer symptomlosen Latenzzeit von mindestens 3 Monaten nach Bestrahlungsende bezeichnet (34, 73).

Von den 13 Fisteln nach Co^{60}-Vorbestrahlung und Operation entstehen 6 innerhalb der ersten 3 Monate nach Bestrah-

lungsende (Frühreaktionen), die anderen 7 Fisteln treten 3,5 bis 6 Monate nach Bestrahlungsende auf (Spätreaktionen). Bei den 3 Fisteln nach postoperativer Bestrahlung handelt es sich um Spätreaktionen, die sich 1o bis 14 Monate nach Bestrahlungsende ausbilden. Die 3 Fisteln nach ausschließlicher Bestrahlung treten nach 17 bis 21 Monaten auf.

Daraus geht hervor, daß das zeitlich unterschiedliche Auftreten der Fisteln in Abhängigkeit zu den drei Therapiearten steht. Der Zeitpunkt der Operation scheint dabei die entscheidende Rolle zu spielen. Bei praeoperativer Strahlenapplikation bilden sich die therapiebedingten Fisteln frühzeitiger aus als nach postoperativer Bestrahlung.

6. Zusammenfassung

1. Die Strahlendosierung hat im therapeutischen Bereich keinen Einfluß auf die Fistelbildung.
2. In den üblichen Schwankungsbreiten steht die Liegedauer des Co^{60}, die zur Erzielung der gewünschten Dosis abhängig ist von der Restaktivität, nicht in Zusammenhang mit der therapiebedingten Fistelbildung.
3. Es gibt individuelle Eigenschaften (Minusfaktoren), die die Fistelbildung begünstigen. Hiervon stehen an erster Stelle Verwachsungen, gefolgt von Lageanomalien des Uterus und der Corpus-Ca-Trias. Kombinationen von Minusfaktoren steigern die Disposition zur Fistelbildung.
   Das Alter der Patientinnen hat keinen Einfluß auf die Fistelbildung.
4. Die Lokalisation der Fistel ist abhängig von der Art der Verwachsungen.
5. Die Fisteln nach praeoperativer Co^{60}-Bestrahlung treten innerhalb der ersten 6 Monate auf. Fisteln nach postoperativer Radiumapplikation entstehen 1o bis 14 Monate nach Bestrahlungsende. Fisteln nach ausschließlicher Strahlentherapie bilden sich nach 17 bis 21 Monaten aus.

E. D I S K U S S I O N

1. Stadienverteilung

HALBERSTADT (29) und SCHOLTES (63) geben beim Corpus-Carcinom den Anteil des Stadium I mit ca. 85% an. Die restlichen 15% entfallen auf die Stadien II, III und IV. Nach SCHOLTES (63) ist dabei aber zu berücksichtigen, daß es sich bei dieser Stadieneinteilung um praetherapeutische Einstufunge n handelt, die gerade beim Corpus-Carcinom mit einer Fehlerquote behaftet ist.- Der Annual report,15.Vol.(5) nennt für das Stadium I 72,1%, für das Stadium II 14,2%, für das Stadium III 1o,2% und für das Stadium IV 3,5% aller Corpus-Carcinome.

An der Universitäts-Frauenklinik Tübingen umfaßt das Stadium I im Zeitraum A (196o - 1967) 65,3%, im Zeitraum B (1968-1972) 73,9%, im Gesamtzeitraum (196o-1972) 68,9% aller erfaßten Corpus-Carcinome (977 Fälle). Trotz der zwischen Zeitraum A und B festgestellten Verschiebung zu günstigeren Stadien liegen unsere Werte unter den Angaben der Literatur (29,63), mit Ausnahme des Stadiums I im Zeitraum B , das sich mit den Angaben des Annual report's, 15.Vol. (5) fast deckt. Bemerkenswert ist aber auch, daß eine Untersuchung der Corpus-Carcinome an der UFK Tübingen zwischen 1957-1962 einen Anteil von 83,4% für das Stadium I ergab (57). Somit resultiert, im größeren Zeitraum betrachtet, letztlich doch eine Verschiebung zu ungünstigeren Tumorstadien an unserer Klinik.

2. Operationsfrequenz

Die in der Literatur angegebenen Operationsraten (29,63) schwanken zwischen 5% und 85%, das Maximum liegt zwischen 5o% und 8o% (2, 5, 29,63). Nach SCHOLTES (63) sind die unterschiedlichen Zusammensetzungen des Patientenguts für die große Schwankungsbreite maßgeblich. Besonderen

Einfluß auf die Operationsraten haben das Tumorstadium, das Alter und verschiedene, vor allem altersbedingte Begleiterkrankungen (16, 48, 63). Für die günstigen Stadien I und II des Corpus-Carcinoms nennt der Annual report, 15. Vol. (5) eine Operationsfrequenz von 62,8%.

Bei unserer Untersuchung ergibt sich im Zeitraum A (1960- 1967) in den Stadien I und II eine Operationsfrequenz von 83,1%, im Zeitraum B (1968-1972) eine Frequenz von 78,4%.
Diese Abnahme der Operationsfrequenz im Zeitraum B, trotz der Verschiebung der Stadienverteilung zu günstigeren Stadien, ist ausschließlich auf eine deutliche Alterszunahme zurückzuführen.

3. Durchschnittsalter und Altersverteilung

Nach HALBERSTADT (29) und SCHOLTES (63) sind ca. 83% aller Corpus-Carcinom-Patientinnen älter als 50 Jahre. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 56. und dem 65. Lebensjahr (63). Andere Autoren (30, 39, 66, 67, 68) nennen einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. - 59. Lebensjahr. Das angegebene Durchschnittsalter größerer Kollektive schwankt zwischen 55 und 64 Jahren (12, 58, 63, 71).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung stehen in Einklang mit den Literaturangaben. Im Zeitraum A ergibt sich ein Durchschnittsalter von 62,32 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. - 59. Lebensjahr, im Zeitraum B ein Durchschnittsalter von 64,10 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. - 69. Lebensjahr. Die von uns festgestellte Verschiebung zum höheren Alter wurde auch anderweitig beobachtet (16, 26, 49, 57, 62).

4. 5-Jahresheilung

In den letzten vier Jahrzehnten haben sich nach den Angaben der Literatur (2, 4, 6, 29, 63) die Heilungsergebnisse des Corpus-Carcinoms laufend verbessert. HALBERSTADT (29) nennt eine 5-Jahresheilungsrate von 73%, SCHOLTES (63) von ca. 7o%, der Annual report, 15. Vol. (5) von 6o,2%.
Die 5-Jahresheilungsraten hängen, auch nach anderen Autoren, in erster Linie vom Lebensalter der Patientinnen ab (2o, 63). So ist die Ursache für die große Schwankungsbreite der Heilungsergebnisse zwischen 56% und 76% (2o, 31, 63, 71) neben anderen Faktoren hauptsächlich in den unterschiedlichen Altersstrukturen der einzelnen Kollektive zu suchen (2o).
An der UFK Tübingen beträgt die 5-Jahresheilungsrate 61,3% in den Jahren 196o-1969. Dieses Ergebnis liegt knapp über dem Wert von 6o,2% des Annual report, 15. Vol. (5). Während bei uns zwischen 196o-1967 noch eine 5-Jahresheilung von 62,1% erzielt wurde, verschlechterte sich das Ergebnis in den Jahren 1968 - 1969 auf 58,4%.
Zwischen 1957-1962 konnte in unserer Klinik noch eine 5-Jahresheilung von 69,o% nachgewiesen werden (57).
Die kontinuierliche Verschlechterung der 5-Jahresheilungsraten bei uns ist ebenfalls in erster Linie in der festgestellten Alterszunahme und damit einer höheren interkurrenten Sterblichkeit, in zweiter Linie in einer höheren tumorbedingten Mortalität trotz günstigerer Stadienverteilung in unserem Beobachtungszeitraum begründet.

Bezieht man die Heilungsziffern auf die einzelnen Stadien, so ergibt sich nach HALBERSTADT (29) folgende Schwankungsbreite der 5-Jahresheilung: Stadium I: 71-8o%; StadiumII: 43-75%; Stadium III: 18-23%; Stadium IV: o-19%. Der Annual report, 15. Vol. (5) nennt folgende Raten: Stadium I 7o,o%;

Stadium II: 47,4%; Stadium III: 28,o%; Stadium IV: 4,7%.

Zwischen 196o - 1969 finden sich in Tübingen folgende Ergebnisse: Stadium I: 74,9%; Stadium II: 45,8%; Stadium III: 33,3%; Stadium IV: 6%. Diese Werte differieren also nicht wesentlich von den Angaben der Literatur.

Das 5-Jahresergebnis des Stadiums I von 74,9% im Gesamtzeitraum fällt auch in den von HALBERSTADT (29) angegebenen Schwankungsbereich, dennoch ist bei Vergleich unserer Ergebnisse zwischen 196o - 1967 und 1968 - 1969 eine Abnahme der 5-Jahresheilung von 76,5% auf 68,6% festzustellen.
Die Gesamtverschlechterung der 5-Jahresheilung aller Stadien resultiert aus den schlechten Ergebnissen des Stadiums I in den Jahren 1968-1969, wohingegen die aller anderen Stadien relativ konstant geblieben sind.

5. Die verschiedenen Therapiearten: praeoperative und postoperative Bestrahlung

Die Erfolge der postoperativen Bestrahlung werden im Schrifttum stark betont (29, 4o, 42, 44), während die Vorteile der praeoperativen Bestrahlung noch nicht mit letzter Sicherheit bejaht werden können (29).
In Europa wurde die praeoperative Bestrahlung von KOTTMEIER (44) und MÜLLER (52) eingeführt. Ziel der Vorbestrahlung ist (zit. n. HALBERSTADT (29)): 1. eine Devitalisierung des Tumors, so daß verschleppte Zellen nicht angehen. 2. Verödung der regionären Lymphbahnen. 3. Verkleinerung des Uterus, und dadurch erleichterte Durchführung der Hysterektomie (14, 4o).

BORONOW (9), COHEN (14), KOTTMEIER (44) und MÜLLER (52) berichten übereinstimmend über eine Verbesserung der 5-Jahresheilungsraten durch die praeoperative Strahlenapplikation. Nach dieser Literatur verbessert sie aber

nicht nur die 5-Jahresergebnisse, sondern vermindert auch die Häufigkeit des Scheidenrezidivs (1o, 14, 29, 5o, 51, 69). Das Corpus-Carcinom rezidiviert bevorzugt im Scheidenstumpf (47). Nach LEONHARDT beträgt die Scheidenrezidivquote 4,1% - 17,7% (47).
Die praeoperative Co^{6o}- oder Radiumbestrahlung vermindert nach KELLER (4o), GUSBERG (27), COHEN (14), MORRIS (51) und HALBERSTADT (29) die Rezidivfrequenz von 5,o% - 16,2% auf 1,o% - 4,5%.

Unter den zitierten Gesichtspunkten wurde an der UFK Tübingen anstelle der postoperativen Bestrahlung ab 1968 die praeoperative Strahlentherapie mit Co^{6o}-Perlen eingeführt. Unsere Ergebnisse in den Stadien I und II stehen in krassem Widerspruch zu den Angaben der Literatur. Nach praeoperativer Strahlentherapie treten bei uns Progredienz, Rezidive und Fernmetastasen doppelt so häufig auf wie nach postoperativer Bestrahlung. Parallel dazu ist nach praeoperativer Bestrahlung die carcinombedingte Mortalität doppelt so hoch.

6. Ausschließliche Strahlentherapie

Bei ausschließlicher Strahlentherapie rechnen LIEBSCHER und STRIETZEL (48) mit einer 5-Jahresheilung aller Stadien von etwa 45% - 55%. Der Annual report, 12. Vol. (3) gibt 56,5% an.

Unsere Untersuchungen ergeben in 41,8% aller Fälle ein Wiederauftreten des Corpus-Carcinoms durch Progredienz, Rezidive und Fernmetastasen. 3o,6% aller Fälle versterben am Carcinom, 36,5% interkurrent. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 32,9%.
Unsere Ergebnisse liegen also unter den Angaben der Literatur. Dies dürfte daran liegen, daß wir in beiden berichteten Behandlungszeiträumen nur solche Patientinnen

einer ausschließlichen Strahlentherapie zugeführt haben, die entweder vom Carcinom, von Nebenerkrankungen oder vom Allgemeinzustand her inoperabel waren. Im Gegensatz dazu sind in der Literatur auch Angaben von Kliniken verwertet, die eine weitere Indikationsstellung für eine ausschließliche Strahlentherapie haben.

7. Fistelbildung, Häufigkeit und Ursachen

Klare Angaben über die Fistelhäufigkeit nach Behandlung des Corpus-Carcinoms sind der uns zugänglichen Literatur nicht zu entnehmen. Die Schwierigkeit liegt wohl darin, daß Fisteln beim Corpus-Carcinom, wegen der anatomischen Eigenheiten des Corpus uteri, bedeutend seltener auftreten als nach Behandlung des Collum-Carcinoms (36, 56).

Ein Vergleich der Häufigkeit therapiebedingter Fisteln, 1,94% beim Corpus-Carcinom an unserer Klinik, ist nur mit den Fistelfrequenzen des Collum-Carcinoms möglich, die in der Literatur zwischen o,6% - 7,2% schwanken (19, 23, 24, 45, 56, 72, 73) mit einem Maximum zwischen o,6% und 2,6%.
Die Gegenüberstellung der bei uns festgestellten Fistelfrequenz beim Corpus-Carcinom mit den Literaturangaben zum Collum-Carcinom zeigt, daß die Häufigkeit therapiebedingter Fisteln beim Corpus-Carcinom im Bereich des Maximums der Fistelbildung beim Collum-Carcinom liegt.

Über den Einfluß der Therapieart auf Fistelbildung beim Corpus-Carcinom fanden wir ebenfalls keine Angaben in der Literatur. Einen indirekten Vergleich mit unseren Daten lassen Literaturangaben über die Fistelhäufigkeit verschiedener Therapiearten, vor allem nach Behandlung des Collum-Carcinoms, zu.
FISCHER und LAMM (21) verzeichnen eine besonders hohe Fistelfrequenz von 12,7% bei praeoperativ bestrahlten Patientinnen, von 2,2% nach postoperativer Bestrahlung und o,5% nach ausschließlicher Strahlentherapie.

Ein Vergleich dieser Angaben mit unseren Angaben zeigt also etwa analoge Verhältnisse, nur daß beim Corpus-Carcinom der Unterschied in der Fistelfrequenz zwischen prae- und postoperativer Bestrahlung noch größer ist.

Die Frage, ob Strahlenläsionen in erster Linie Folgen der Gamma- oder der Röntgenbestrahlung sind, wird in der Literatur verschieden beantwortet. Während im deutschen Schrifttum die Bedeutung der Gammastrahlen und die Dosis für das Rektum (7, 19, 28, 32, 34, 46, 54, 59, 72, 73) und die Blase (11, 19, 22, 34, 35, 54, 59) vorangestellt werden, wird im anglo-amerikanischen Schrifttum der Einfluß der Röntgenstrahlen hoch bewertet (1, 25).

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die zusätzliche Percutanbestrahlung nach intracavitärer Co^{60}- bzw. Radium-Einlage in den verschiedenen Therapiegruppen zu einer nur unwesentlichen Steigerung der Fistelfrequenz führt. Unabhängig von der Therapiegruppe aber ergibt sich, daß wesentlich weniger therapiebedingte Fisteln bei zusätzlicher Percutanbestrahlung auftreten als nach alleiniger Co^{60}- oder Radium-Einlage. Diese Feststellung mag zunächst widersinnig erscheinen, besonders dann, wenn wir bedenken, daß bei prae- und postoperativer Einlage des strahlenden Körpers der Dosisbereich im kleinen Becken etwa gleich ist. Postoperatives Radium hingegen wird aber, im Gegensatz zum praeoperativen Co^{60}, in 2-3 Fraktionen gelegt. Die Anzahl der Patientinnen mit postoperativer Radium-Einlage und zusätzlicher Percutanbestrahlung ist um das 2,5-fache größer als die derjenigen mit intracavitärer Co^{60}-Einlage und Percutanbestrahlung.

Dies veranlaßt uns also zu folgenden Schlüssen: 1.) Die percutane Bestrahlung spielt keine Rolle für die Fistelbildung. 2.) Das Co^{60} ist hauptsächlich für die Fistelbildung verantwortlich. - Eine Erklärung hierfür mag die postoperative Fraktionierung des Radiums oder beim Co^{60}

die Tatsache, daß dieses praeoperativ gelegt wird, sein.

Die Toleranzdosen, die einen ungefähren Anhalt über die zumutbare Belastung der einzelnen Organe geben (33, 34, 37, 38, 41, 43, 53, 55, 59, 6o, 61), nach NEEFF (53) 66oo R für die Blase und 62oo R für das Rectum, werden nur in 2 Fällen (2 x Stad. III), bei denen die Bestrahlung als "hochdosiert" bezeichnet werden muß, überschritten. In allen anderen Fällen mit therapiebedingter Fistelbildung kann eine Überdosierung bzw. Überschreitung der Toleranzdosen ausgeschlossen werden. Im therapeutischen Bereich hat demnach die Strahlendosierung keinen Einfluß auf die Fistelbildung.
Ebenso hat sich unser ursprünglicher subjektiver Eindruck, daß Co^{6o} mit hoher Restaktivität vermehrt Fisteln verursache, nicht bestätigt, d.h. Liegedauer und r/h-Zufluß stehen nicht in Zusammenhang mit der Fistelbildung.

Wir haben in unseren Untersuchungen festgestellt, daß die durch Co^{6o} verursachten Fisteln besonders bevorzugt dann auftreten, wenn sogenannte "Minusfaktoren" vorhanden sind, wobei die Verwachsungen und fixierte Lageanomalien des Uterus die führende Rolle spielen. Eine ähnliche Bedeutung wird diesen beiden Faktoren in einer umfangreichen Literatur beim Collum-Carcinom beigemessen (1, 7, 8, 13, 15, 28, 46, 56, 59, 64, 65).

Bei der praeoperativen Co^{6o}-Einlage werden die mit dem Uterus verwachsenen Organe, ob bekannt oder unbekannt, unausweichlich mitbestrahlt, wohingegen dies bei der postoperativen Radium-Einlage entfällt. Wir können weiterhin annehmen, daß infolge der Vorbestrahlung entzündliche Vorgänge (36) besonders gefördert werden, was sich nach VOIGTLÄNDER (7o) in den Verläufen ausdrückt. Dies hat wiederum vermehrte bindegewebige Organisation und später narbige Atrophie zur Folge (13, 22, 34). Letztere

ist dann Ursache der Fistelbildung. Dieser Entstehungsmechanismus wird auch dadurch erleuchtet, daß bei allen Fisteln, die wir als operativ ausgelöst eingestuft haben, sowie bei allen radiogenen Fisteln nach postoperativer Bestrahlung, schon intra operationem massive Gewebeindurationen registriert wurden. Verwachsungen und Indurationen hatten auch alle der ausschließlich bestrahlten Fistelpatientinnen. Die dennoch niedrigere Fistelfrequenz bei diesem Kollektiv möchten wir weniger auf das Fehlen postoperativer Entzündung als vielmehr auf das zeitlich spätere Auftreten der Fisteln bei erhöhter interkurrenter Sterblichkeit dieser vom Allgemeinzustand her negativen Auslese zurückführen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage der Häufigkeit von Fistelbildungen und Rezidiven bei der prae- und postoperativen Bestrahlung des Corpus-Carcinoms. Die Untersuchung umfaßt 977 Corpus-Carcinome in einem Zeitraum von 13 Jahren. Von 1960 - 1967 bestand die Kardinaltherapie in der primären abdominalen Radikaloperation des Genitale (Uterus und Adnexe) sowie postoperativer intravaginaler Radiumapplikation. und perkutaner Nachbestrahlung. Im Zeitraum 1968-1972 wurde als Kardinaltherapie die praeoperative intracavitäre CO^{60}- Einlage mit nachfolgender abdominaler Radikaloperation und perkutaner Bestrahlung durchgeführt.

Bei der Wertung der in dieser Arbeit verglichenen Therapiemethoden stellen wir fest, daß die praeoperative Co^{60}- Einlage nicht nur wesentlich mehr Fisteln verursacht als die postoperative Strahlentherapie, sondern auch wesentlich häufiger von Rezidiven und Ca-bedingter Mortalität begleitet ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDRIGE, A.H.: Intestinal Injuries Resulting from Irradiation Treatment of Uterine Carcinoma. Am.J.Obst.Gynec.44, 833-857 (1942)

2. AMREICH, A.J.: In: SEITZ-AMREICH: Biologie und Pathologie des Weibes. Ein Handbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd IV, 2. Auflage München: Urban & Schwarzenberg 1955

3. ANNUAL REPORT on the results of treatment in carcinoma of the uterus, 12. Vol. (collated in 196o), Stockholm 1961

4. ANNUAL REPORT on the results of treatment in carcinoma of the uterus, 13.Vol.,Stockholm 1963

5. ANNUAL REPORT on the results of treatment in carcinoma of the uterus, 15.Vol., Stockholm 1973

6. BIELFELD, K.: Behandlungsergebnisse beim Corpus-Carcinom. Geburtsh.u.Frauenheilk.27, 156-163 (1967)

7. BÖCK, K. und W. HEYDE: Beobachtungen über Strahlenschäden höherer Darmabschnitte bei der Behandlung des Kollumkarzinoms. Zbl. Gynäk. 75, 642-65o (1953)

8. BÖCKLER, H. und D. PRINZ: Veränderungen der oberen Harnwege nach Bestrahlung und Operation des Kollumkarzinoms. Geburtsh.u.Frauenheilk.19, 858-867 (1959)

9. BORONOW, R.C.: Carcinoma of the Corpus, in: Cancer of the Uterus and Ovary, Chicago: Year Book Medical, Publishers, Inc. 1969

1o. BOUTSELIS, I.G., J.C. ULLERY and I. BAIR: Vaginal metastases following treatment of endometrial carcinoma. Obstet. and Gynecol.21, 622-626 (1963)

11. BREITNER, J. und E. ENDERLE: Nebenwirkungen an der Harnblase nach Bestrahlung des Kollumkarzinoms. Zbl. Gynäk. 73, 11o8-1115 (1951)

12. CAROL, W. und W. MÜLLER: Klinik und Behandlungsergebnisse der Genitalkarzinome an der UFK Jena in den Jahren 1946 bis 1967. Zbl. Gynäk. 9o, 1337-1345 (1968)

13. CEELEN, W.: Über Röntgenschäden des Darmes Strahlenther. 82, 13-22 (195o)

14. COHEN, J.C.: Combination Therapy for Corpus Cancer. In: G.C. LEWIS, W.B. WENTZ and R.M. JAFFE, Eds: New concepts in Gyn. Oncology, Philadelphia: F.A. Davis Comp. 1966

15. DEAN, R.E. and E.S. TAYLOR: Surgical Treatment of Complications Resulting from Irradiation Therapy of Cervical Cancer. Am.J.Obst.Gynec. 79, 34-42 (1960)

16. DIECKMANN, W., A. PFLEIDERER JR. und H. WEBER: Das Operationsrisiko bei der alten Karzinompatientin. In: Neue Aspekte in Diagnose und Therapie des Genitalkarzinoms der Frau. Bücherei des Frauenarztes, Bd 5, 1973

17. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, Basel 1968, S. 701

18. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, Basel 1968, S. 701

19. DRESCHER, H.: Über örtliche Strahlenschäden als Folge der Behandlung von Collumcarcinomen. Strahlenther. 80, 99-106 (1949)

20. FAUVET, E., B. MEYER-VENTER und A. MAJEWSKI: Über die Behandlungsergebnisse beim Korpuskarzinom. Geburtsh.u.Frauenheilk.28, 1-10(1968)

21. FISCHER, W. und D. LAMM: 30 Jahre Urogenitalfisteln an der Berliner Universitäts-Frauenklinik (1941-1970). Zbl. Gynäk. 94, 1603-1622 (1972)

22. FLASKAMP, W.: Über Röntgenschäden und Schäden durch radioaktive Substanzen. Sonderbände zur Strahlenther.12, (1930)

23. GAUWERKY, F.: Die Komplikationen bei der Radiumbehandlung der Kollumkarzinome und ihre Bedeutung für den Behandlungserfolg. Strahlenther. 80, 51-70 (1949)

24. GRAHAM, J.B.: Vaginal Fistulas Following Radiotherapy, Surgery, Gynec. & Obstet. 120, 1019-1030 (1965)

25. GRAY, M.J. and H.L. KOTTMEIER: Rectal and Bladder Injuries Following Radium Therapy for Carcinoma of the Cervix at the Radiumhemmet. Am.J.Obstet.Gynec.74, 1294-1303(1957)

26. GRUBE, F.O. und E. STROBEL: Beobachtungen bei 600 Endometriumkarzinomen.
Arch. Gynäk. 211, 558-575 (1971)

27. GUSBERG, S.B., H.C. JONES and H.M. TOVELL: Selection of Treatment for Corpus-Cancer.
Am.J.Obstet.Gynec.80, 374-380 (1960)

28. HAENDLY, P.: Pathologisch-anatomische Ergebnisse der Strahlenbehandlung.
Strahlenther. 12, 1-87 (1921)

29. HALBERSTADT, E., O. KÄSER und A. CASTANO-ALMENDRAHL: Das Corpus- oder Endometriumcarcinom.
Gynäkologe 3, 31-38 (1970)

30. HALDEMANN, R.: Über den Zusammenhang zwischen Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus und Carcinoma corporis uteri.
Z. Geburtsh.Gynäk.173, 323-330 (1970)

31. HELD, E.: Kritische Bemerkungen zur neuen Einteilung des Korpuskarzinoms.
Geburtsh.u.Frauenheilk.29, 301-323(1969)

32. HEYDE, W. und H.J. SCHWERMUND: Zur Vermeidung von Darmschäden bei der intravaginalen Bestrahlung des Kollumkarzinoms.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 13, 392-401 (1953)

33. HOFFMANN, V.: Strahlenschäden der Harnwege.
Münch. med. Wschr. 104, 2485-2488 (1962)

34. HOLLSTEIN, K. und M. HESS: Früh- und Spätreaktionen von Blase, Darm und Haut nach Radium- und Röntgentherapie bösartiger Tumoren.
Strahlenther. 87, 295-309 (1952)

35. HUBERT, W.: Über Strahlenspätreaktionen an Blase und Mastdarm und ihre Behandlung.
Strahlenther. 79, 113-126 (1949)

36. INGELMANN-SUNDBERG, A.: Erkrankungen der Harnwege.
In: O. KÄSER, V. FRIEDBERG, K.G. OBER, K. THOMSEN und J. ZANDER: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd III.
Stuttgart: Thieme 1972

37. INGELMANN-SUNDBERG, A.: Rectal Injuries Following the Stockholm Method of Treatment of Cancer of the Cervix Uteri. Acta radiologica 28, 76o (1947)

38. KÄSER, O. und F.A. IKLE: Urologische Komplikationen bei der Behandlung des Kollumkarzinoms. Dtsch.med.Wschr. 86, 2465-2472 (1961)

39. KAISER, R.: Zur Ätiologie und Prophylaxe des Endometriumkarzinoms. Geburtsh.u.Frauenheilk. 29, 431-44o (1969)

4o. KELLER G., E. KUHN, K. KROMMER und K. MEHES: Einfluß der praeoperativen Bestrahlung auf die histologische Tumorfreiheit und auf die Häufigkeit der Scheidenrezidive des Gebärmutterkrebses. Zbl. Gynäk. 4, 132-137 (1971)

41. KEPP, R.K.: Grundlagen der Strahlentherapie, Stuttgart 1952

42. KEPP, R.K. und D. HOFMANN: In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. SCHWALM,H. und G. DÖDERLEIN Eds: Bd II, München-Berlin-Wien. Urban & Schwarzenberg 1964

43. KOTTMEIER, H.L.: Die Behandlungstechnik und Erfolge der Strahlentherapie des Collumcarcinoms am Radiumhemmet in Stockholm. Arch.Gynäk. 183, 43o-443 (1953)

44. KOTTMEIER, H.L.: Carcinoma of the Corpus uteri: Diagnosis and Therapy. Am.J.Obstet. Gynec. 78, 1127-114o (1959)

45. KOTTMEIER, H.L.: Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and treatment. Am.J.Obstet.Gynec. 88, 854-866(1964)

46. LEHMACHER, K.: Gefahren der Radiumbehandlung des Uteruskarzinoms. Med. Welt 53, 844-849 (1954)

47. LEONHARDT, U.: Scheidenbeteiligung und Scheidenrezidiv beim Korpuskarzinom. Med. Diss., Tübingen 1971

48. LIEBSCHER, A. und M. STRIETZEL: Die Behandlung des Corpus-uteri-Karzinoms durch kombinierte endocavitäre und perkutane Bestrahlung. Radiobiol.Radiother. (Berlin) 11, 241-249 (197o)

49. LOCHMÜLLER, H.: Das Korpuskarzinom. Dtsch.Ärztebl. 45, 2946-2949 (1972)

5o. MARCIAL, J., TOME und UBINES: Die praeoperative Behandlung des Adenokarzinoms des Endometriums durch kombinierte äußere und intracavitäre Bestrahlung. Amer.J.Roentgenol.1o5, 586-595(1969)

51. MORRIS, J.M., M.E. WADE and E. KOHORN: Carcinoma of the Corpus. Preoperative Irradiation. In: Cancer of the Uterus and Ovary. Chicago: Year Book Medical, Publishers, Inc. 1969

52. MÜLLER, H.G.: Die Metastasierung des Corpus-Carcinoms, besonders in der Vagina. Strahlenther. 11o, 28o-286 (1959)

53. NEEFF, TH.C.: Fortschritte in der Vereinheitlichung der praktischen Dosierung bei der Röntgen-Radiumbestrahlung. Strahlenther. 51, 65o-657 (1934)

54. NEEFF, TH.C.: Die Bestimmung der Ra-Toleranzdosen auf Grund der Nebenwirkungen an der Harnblase bei der Strahlenbehandlung des Gebärmutterkrebses. Strahlenther. 7o, 1-7o (1941)

55. OEHLERT, G. und M. BUSS: Über die Veränderungen an Blase und Darm nach der Bestrahlung von Gebärmutterhalskarzinom. Geburtsh.u.Frauenheilk. 15, 462-471 (1955)

56. OESER, H.: Strahlentherapie der Geschwülste. Sonderbände zur Strahlentherapie 31, Berlin-München-Wien 1954

57. PFLEIDERER, A. JR., M. POLLACK und K. KIANI: Erste Erfahrungen mit der intracavitären Vorbestrahlung mit Cobalt-Perlen beim Korpus-Karzinom. In: Neue Aspekte in Diagnose und Therapie des Genitalkarzinoms der Frau. Bücherei des Frauenarztes, Bd 5, 1973

58. RANDOW, H. und P. KAISER: Behandlungsresultate des Korpuskarzinom.
Zbl. Gynäk. 91, 4o1-4o6 (1969)

59. RIES, J.: Die Radiumdosimetrie beim Uteruskarzinom.
Strahlenther. 82, 23-94 (195o)

6o. RIES, J.: Die Technik der Radium-Röntgenbehandlung.
Strahlenther. 86, 339-344 (1952)

61. RIES, J.: Fortschritte auf dem Gebiet der Dosimetrie bei der Radiumtherapie des Uteruskarzinoms.
Strahlenther. 87, 156-157 (1952)

62. SCHOLTES, G. und J. HAUCK: Neuere Beobachtungen bei Korpus- (Endometrium-) Carcinomen.
Arch.Gynäk. 212, 3o8-322 (1972)

63. SCHOLTES, G.: Das Korpus- oder Endometriumkarzinom.
Med. Klinik 3, 84-9o (1973)

64. SCHWEIGERT, M., A. REUSS und H.J. MAURER: Zur Radiumdosimetrie bei der Behandlung gynäkologischer Tumoren hinsichtlich Blasen- und Rektumbelastung.
Strahlenther. 97, 43o-434 (1955)

65. SCHWEIGERT, M., A. REUSS und H.J. MAURER: Zur Radiumdosimetrie bei der Behandlung gynäkologischer Tumoren hinsichtlich der Blasen- und Rektumbelastung.
Radiol.clin. 25, 12-16 (1956)

66. STEHBERGER, G.: Das Korpuskarzinom bei Frauen unter 4o Jahren.
Med. Diss., Tübingen 1972

67. STRAUSS, G.: Pathologie und Diagnose der Karzinome des Corpus uteri. In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd III, hrsg. von O. KÄSER, V. FRIEDBERG, K.G. OBER, K. THOMSEN und J.ZANDER.
Thieme 1972

68. TROTNOW, S. und H.K. PAULI: Zur Epidemiologie des Korpuskarzinoms.
Arch.Gynäk. 213, 119-126 (1972)

69. TRUSKETT, J.D. and W.C. CONSTABLE: Management of Carcinoma of the corpus uteri. Amer.J.Obstet.Gynec. 1o1, 689-695 (1968)

7o. VOIGTLÄNDER, J.M.: Frühkomplikationen nach Uterusextirpation bei vorangegangener Konisation oder Bestrahlung. Med.Diss., Tübingen 1974

71. WEILAND, A., und V. SCHÄFER: Behandlungsergebnisse beim Carcinom des Gebärmutterkörpers. Arch. Gynäk. 2o5, 295-3o8 (1968)

72. WEISE und REICHEL: Fistelhäufigkeit nach empirisch durchgeführter Radiumdosierung. Zbl. Gynäk. 9o, 494-5oo (1968)

73. WEISHAAR, J. und G. MAYER: Strahlenbehandlungsart beim Kollumkarzinom und Nebenerscheinungen. (Strahlenverträglichkeit, Früh- und Spätreaktionen an Blase und Darm, Fisteln, Rezidive) Beobachtungen 1949-1957. Strahlenther. 115, 556-577 (1961)

Herrn Professor Dr. V. Probst, ehemaliger Direktor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und für zahlreiche Anregungen.

Herr Privatdozent Dr. H. Hole hat mich bei der Durchführung der Arbeit in jeder Hinsicht unterstützt. Sein Rat und seine Erfahrung waren im Rahmen der engen Zusammenarbeit eine wertvolle Hilfe. Ihm gilt mein besonderer Dank.

Lebenslauf

Am 7.6.1950 wurde ich, Rainer Joachim Retzlaff, als Sohn des Facharztes für innere Krankheiten Dr. med. Johannes Retzlaff und seiner Ehefrau Gudrun, geb. Baessler, in Delmenhorst geboren. Nach 4 Grundschuljahren in Essen-Borbeck, besuchte ich das Staatliche Gymnasium in Mülheim a. d. Ruhr, wo ich im Juni 1969 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1970 begann ich das Studium der Haushalts- und Ernährungswissenschaften in Gießen, wechselte jedoch im gleichen Semester zum Humanmedizinstudium an der Universität Heidelberg über. Hier legte ich im März 1971 die naturwissenschaftliche und im Juli 1972 die ärztliche Vorprüfung ab. Ab Wintersemester 1973/74 setzte ich das Studium im 3. klinischen Semester an der Universität Tübingen fort, wo ich am 7. Januar 1976 die ärztliche Prüfung bestand.

Am 12. Juli 1975 heiratete ich die Grundschullehrerin Margit Kaisers.